

Áhrif kælingar á einkenni frá heila eftir hjartastopp

Ágrip

Steinar Björnsson

LÆKNANEMI, 5. ÁR

Felix Valsson

SVÆFINGA- OG
GJÖRGÆSLULÆKNIR

Tilgangur: Hjartastopp utan spítala á Íslandi eru um það bil 200/ári. Nýlegar klínískar rannsóknir benda til þess að kæling eftir hjartastopp sé taugaverndandi. Á Landspítala við Hringbraut hefur kælingu verið beitt sem meðferð eftir hjartastopp síðan í mars 2002. Tilgangur þessarar rannsóknar var að: 1) meta áhrif kælingar á afdrif sjúklinga með og án kælingar. 2) meta árangur þess hversu hratt og vel tókst að kæla sjúklingana.

Efniviður og aðferðir: Alls voru 20 sjúklingar kældir á tímabilinu mars til desember 2002. Þessir sjúklingar voru bornir saman við 32 sjúklinga sem ekki voru kældir sem lögðust inn eftir hjartastopp á tímabilinu janúar 2000 til mars 2002. Upplýsingar voru fengnar úr sjúkraskrár varðandi; tíma frá áfalli að endurlifgun (t-1), tíma frá áfalli þar til sjálfvirkt blóðflæði komst á (t-2), tíma frá áfalli þar til kæling er hafin (t-3), tíma frá áfalli þar til lægsta hitastigi náðist (t-4) og hversu margir náðu kjörhitastigi (32-34° C). Afdrif sjúklinganna voru metin eftir því hvert þeir útskrifuðust. Útkoma var talin góð ef sjúklingur útskrifaðist heim eða á endurhæfingardeild, slæm ef sjúklingur útskrifaðist á langlegudeild eða lést.

Niðurstöður: Góð útkoma var skráð hjá 40% kældra samanborið við 28% ekki kældra. T-1 var 3,2 mínútur og 3,3 mínútur, t-2 var 35,4 mínútur og 29,3 mínútur að meðaltali hjá kældum og ekki kældum, í þessari röð. T-3 var 2,8 klukkustundir og t-4 var 9,8 klukkustundir að meðaltali hjá kælda hópnnum. 40% sjúklinganna í kælda hópnnum fóru ekki undir 34° C.

Umráður: Niðurstöður þessarar rannsóknar sýndu að 40% sjúklinga sem voru kældir fengu góðan bata eftir hjartastopp miðað við góðan bata hjá 28% sjúklinga sem ekki voru kældir. Gagnstætt öðrum rannsóknum náði þessi rannsókn til allra sem komu meðvitundarlausir inn á sjúkrahús eftir hjartastopp, óháð tegund hjartsláttaróreglu eða tímalengd frá áfalli. Einnig sýndi rannsóknin að með ytri kælingu gekk illa og hægt að ná því hitastigi sem stefnt var að.

Inngangur

Lengi hefur verið vitað að kæling lækkar efnaskiptahraða í heila og gæti þar af leiðandi verið verndandi gegn súrefnisskort. Mjög áhugaverðar rannsóknir voru gerðar á mönnum árin 1958 og 1959 þar sem áhrif kælingar (30 til 32° C) var athuguð á meðvitundarlausum sjúklingum eftir hjartastopp (1, 2). Þessar rannsóknir leiddu ekki til breyttrar meðferð-

ENGLISH SUMMARY

Björnsson S, Valsson F

Induced hypothermia after cardiac arrest in Iceland

Læknablaðið 2004; 90: 609-13

Objective: The number of out-of-hospital cardiac arrests in Iceland is about 200/year. In 2002, two prospective randomized trials showed improved outcome when mild hypothermia was induced in a very selective group of comatose patients after cardiac arrest. At Landspítali University Hospital at Hringbraut, hypothermic treatment after a cardiac arrest has been used since March 2002. Aim of this study was to: 1) Evaluate outcome of all comatose patients after cardiac arrest in two time periods before and after induced-hypothermia was implemented at our hospital. 2) Estimate how fast and well the patients were cooled with external cooling.

Material and methods: 20 patients received hypothermic treatment after resuscitation during the period from March until December 2002. These patients were compared with 32 other patients who did not receive hypothermic treatment after resuscitation from a cardiac arrest, during the period from January 2000 until March 2002. Information regarding, time from the arrest to beginning of resuscitation (t-1), time from the arrest to return of spontaneous circulation (t-2), time from the arrest until the cooling was actively started (t-3), time from the arrest until the lowest temperature was achieved (t-4), and how many got to the target temperature (32-34°C), were gathered from medical journals. The primary outcome measure was survival to hospital discharge with sufficiently good neurologic function to be discharged to home or to a rehabilitation facility.

Results: 40% of the hypothermic had a good neurologic outcome compared with 28% of the normothermic group. T-1 was 3,2 min. and 3,3 min., t-2 was 35,4 min. and 29,3 min. on average in the hypothermic group and the normothermic group, respectively. T-3 was 2,8 hours and t-4 was 9,8 hours on average in the hypothermic group. 40% of the hypothermic group did not reach target temperature.

Conclusion: The results of this study show that 40% of the patients where hypothermia was induced had good neurological outcome compared with 28% of the patients where hypothermia was not induced. In contrast to other studies, the present study included all comatous patients arriving to the hospital after cardiac arrest, regardless of the type of arrhythmia and the time from the arrest to return of spontaneous circulation. This study also shows that the cooling technique used is slow and insufficient in achieving the target temperature set in this study.

Key words: cardiac arrest, hypothermia, neuroprotection.

Correspondance: Felix Valsson, felix@landspitali.is

Svæfinga- og gjörgæsludeild
Landspítala Hringbraut.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Felix Valsson, svæfinga- og
gjörgæsludeild Landspítala
Hringbraut, 105 Reykjavík.
felix@landspitali.is

Lykilord: hjartastopp, kæling,
taugavernd.

ar á þessum sjúklingahópi. Eftir nokkurra ára lægð vaknaði áhuginn á kælingu sem meðferð á ný upp úr 1987 og fylgdi í kjölfarið fjöldinn allur af dýratilraunum (3-12). Þessar dýratilraunir sýndu fram á ótvíræða gagnsemi þess að kæla dýrin eftir endurlífgun frá hjartastoppi. En það var ekki fyrr en í febrúar árið 2002 að birtar voru niðurstöður tveggja stórra framsýnna slembivalsrannsókna þar sem meðvitundarlausir sjúklingar voru kældir niður í 32° C til 34° C eftir hjartastopp (13, 14). Niðurstöðurnar voru það afgerandi að í mars sama ár var kælingu beitt sem meðferð eftir hjartastopp á gjörgæslunni á Landspítala við Hringbraut.

Tilgangur þessarar rannsóknar er tvíþættur. Í fyrsta lagi að meta áhrif kælingar á afdrif sjúklinga eftir hjartastopp. Í öðru lagi að meta hversu hratt og vel gekk að kæla sjúklinga með yfirborðskælingu.

Efniviður og aðferðir

Sjúklingar: 53 sjúklingar sem farið höfðu í hjartastopp utan sjúkrahúss og tekist hafði að endurlífga, þannig að viðunandi blóðþrýstingi (MAP>65 mmHg) var náð, en voru áfram meðvitundarlausir voru teknir með í rannsóknina.

Sjúklingar voru útilokaðir ef eitthvað eftirtalið átti við: þeir voru undir 18 ára aldri, voru þá þegar ofkældir (<30° C), ef sjúklingurinn svarar munnlegum skipunum eftir að hjartsláttur og blóðþrýstingur hefur náðst upp, sjúklingurinn er með hjartabilun (MAP<65 mmHg, þrátt fyrir æða- og hjartavirk lyf), meðvitundarleysið er af öðrum toga en vegna hjartastoppsins, til dæmis lyfjaeitrun, höfuðáverki eða heilaáfall (e. stroke).

Gerð rannsóknaðinnar: Bornir voru saman afturvirkir á lýsandi hátt tveir hópar þar sem annar hópurinn var kældur (20 sjúklingar á tímabilinu mars til desember 2002), auk hefðbundinnar meðferðar, eftir að hafa verið endurlífgaður úr hjartastoppi en hinn hópurinn (32 sjúklingar á tímabilinu janúar 2000 til mars 2002) fékk hefðbundna gjörgæslumeðferð án kælingar. Vegna þess hve fáir sjúklingar voru í rannsókninni er niðurstöðum hópanna lýst í stað þess að vera með tölfræðilegan samanburð. Rannsóknin fékk samþykki Vísindasiðanefndar Landspítalans og Persónuverndar áður en hún hófst.

Meðferð: Allir sjúklingarnir voru vaktaðir með slagæðalínu, fimmleiðslu EKG, CO₂ vöktun og miðbláæðalegg (CVK). Hitastig var mælt frá vélinda og ýmis blóðgildi voru mæld reglulega.

Þeir sjúklingar sem voru kældir voru undir ofangreindu eftirliti en einnig voru þeir svæfðir með própófol (Diprivan®) innrennsli 100-400 mg/klst. Áður en kæling hófst var hitastigið mælt með hitamæli í þvaga-blöðru og vélinda. Þegar kæling var hafin var gefið

pancuron (Pavulon®) 6-8 mg í upphafsskammt og síðan 1-2 mg eftir þörfum til að fyrirbyggja skjálfta. Allir sjúklingarnir voru kældir, bæði með köldum blæstri undir teppi frá „hita“blásara og með klakabökstrum í nára og holhönd (15, 16). Stefnt var að 32°-34° C hitastigi og skyldi því haldið í 24 klukkustundir frá upphafi kælingarinnar. Kælingu var síðan hætt og sjúklingunum leyft að hitna.

Söfnun upplýsinga: Eftirfarandi upplýsingum um sjúklingana var safnað úr sjúkraskrá: aldur, kyn, var vitni að hjartastoppinu; var veitt fyrstahjálp; tími frá hjartastoppi að upphafi endurlífgunar; tími frá hjartastoppi þar til blóðrás var komin á; tími frá hjartastoppi þar til kæling hófst; tími frá hjartastoppi þar til lögsta hitastigi var náð; hitastig á sex klukkustunda fresti; meðal slagæðaþrýstingur (MAP) á sex klukkustunda fresti; puls á sex klukkustunda fresti; afdrif sjúklinganna.

Útkoma: Athugað var hvert sjúklingar höfðu útskrifast af sjúkrahúsinu. Útskrifuðust þeir beint heim eða í endurhæfingu, útskrifuðust þeir á langlegudeild eða voru þeir látnir áður en kom að útskrift. Útskrift heim eða í endurhæfingu var talin vera góð útkoma en útskrift á langlegudeild eða andlát inni á spítala var talin léleg útkoma.

Hitastig sjúklinga var einnig athugað í þessari rannsókn, hversu margir þeirra sem voru kældir náðu markhitastigi og hversu hratt kælingin gekk.

Tölfræðileg úrvinnsla: Öllum tölulegum upplýsingum var safnað saman í Excel. Ekki var farið í að reikna út p-gildi þar sem úrtak rannsóknarinnar var of lítið.

Niðurstöður

Kennileiti sjúklinganna

Í allt var safnað upplýsingum um 52 sjúklinga sem skiptust þannig að 20 tilheyrðu hópnum sem var kældur og 32 tilheyrðu hópnum sem var ekki kældur.

Upplýsingar um tíma frá áfalli að upphafi endurlífgunar voru til um 19 af 20 í kælda hópnum og 23 af 32 í hópnum sem var ekki kældur. Upplýsingar um tíma frá áfalli þar til blóðrás komst á voru til hjá 18 af 20 í kælda hópnum en hjá 20 af 32 í hinum. Sjá töflu I.

Almenn einkenni

Lífsmörk sjúklinganna fyrstu 24 klukkustundirnar eftir hjartastoppið eru sýnd á myndum 1-3. Upplýsingar um blöðruhitastig vantar hjá 7 af 20 í kælda hópnum og hjá 21 af 32 í hópnum sem ekki var kældur. Bæði vantaði upplýsingar um meðal slagæðaþrýsting og puls hjá sex í kælda hópnum en hjá 13 í hópnum sem var ekki kældur.

Ekki varð vart við alvarlegar aukaverkanir við kælinguna, hvorki blæðingar, hjartsláttaróreglu né óviðráðanlegar breytingar í blóð-, síru/basa- og salthag sjúklinganna. Fylgst var með pH-gildi, laktat-gildi, blóðsykri, kalíumstyrk og blóðflögum í blóði sjúklinganna í báðum hópum. Ekki var munur á þessum mæligildum milli hópa.

Kælingin

Í hópnum sem var kældur var meðaltal þess tíma sem leið frá því að blóðflæði komst á aftur (return of spontaneous circulation) þar til að kæling hófst 132 mínútur. Meðaltími frá því að kæling hófst þar til að lægsta hitastigi, eða 34° C, var náð var 420 mínútur. Það tók því að meðaltali 550 mínútur að koma sjúklingunum undir 34° C frá því að sjálfvirkt blóðflæði komst á aftur. Markhitastig (<34° C) náðist ekki hjá átta sjúklingum af þeim 20 sem voru kældir (40%).

Tafla II. Tímamælingar viðkomandi kælingunni.

Kældir	
Tími frá áfalli þar til kæling er hafin – (klukkustundir) meðaltal (bil)	2,8* (1-5)
Tími frá áfalli þar til lægsta hitastigi er náð – (klukkustundir) meðaltal (bil)	9,8* (3-24)
Þegar talað er um lægsta hitastig hér þá er átt við þegar sjúklingur kemst niður í 34° C, en nái sjúklingur því hitastigi ekki þá er skráður tíminn að lægsta hitastigi sem hann nær.	
* Upplýsingar voru ekki til fyrir alla sjúklingana.	

Í töflu II sést tími sem leið frá því hjartastopp átti sér stað og þar til kæling hófst og þar til lægsta hitastigi var náð. Upplýsingar vantaði hjá sex af 20 í báðum mælingunum.

Á mynd 1 má sjá þróun hitastigsins bæði hjá hópnum sem var kældur sem og hópnum sem ekki var kældur. Kælingarhraðinn var 1° C á fyrstu sex klukkustundunum (0,17° C/klst.) en næstu sex klukkustundir þar á eftir var hraðinn 0,2° C (0,03° C/klst.). Kælingarhraðinn þar til lægsta hitastigi var náð var því 1,2° C á 12 klukkustundum (0,1° C/klst.).

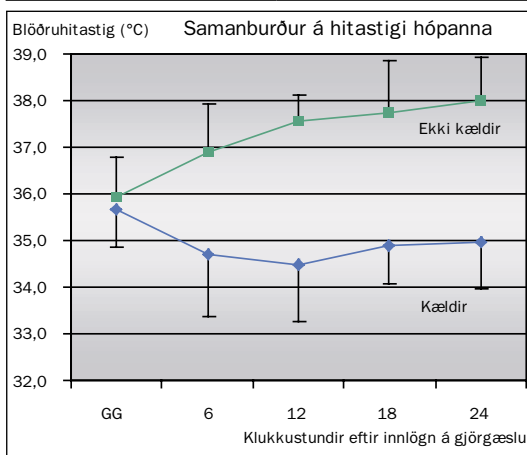
Afdrif

Afdrif sjúklinganna við útskrift frá sjúkrahúsinu er sýnd í töflu III. Átta af þeim 20 sjúklingum sem voru í hópnum sem var kældur (40%) höfðu góða útkomu (útskrifast heim eða á endurhæfingardeild), en níu af þeim 32 sjúklingum sem voru í hópnum sem ekki var kældur (28%).

Umræða

Nýlegar erlendar rannsóknir (13, 14) hafa sýnt að kæling dregur úr einkennum frá heila eftir hjartastopp hjá mjög völdum sjúklingahópi. Niðurstöður þessarar afturvirkur rannsóknar á öllum meðvitund-

Tafla I. Klínísk kennileiti þeirra sjúklinga sem voru með í rannsókninni.		
Kennileiti	Kældir (N=20)	Ekki kældir (N=32)
Aldur – meðaltal (bil)	63 (43-83)	66 (43-88)
Karlar – fjöldi/heild (%)	14/20 (70)	23/32 (72)
Vitni að hjartastoppi – (%)	16/18 (89)*	16/22 (73)*
Endurlífugun viðstaddra – (%)	9/18 (50)*	9/20 (45)*
Tími frá áfalli að upphafi endurlífugunar – mínútur meðaltal	3,2* (0-10)	3,3* (0-13)
Tími frá áfalli þar til blóðrás er komin á – mínútur meðaltal	35,4* (7-65)	29,3* (3-90)
* Upplýsingar voru ekki til fyrir alla sjúklingana.		



Mynd 1. Hitastig mælt í þvagblöðru hjá báðum hópum.

Nedri línan sýnir hitastig kælda hópsins á meðan efri línan sýnir hitastig viðmiðunarhópsins. Markmiðið var að ná kælda hópnum niður fyrir 34° C og helst sem næst 32° C. GG = koma á gjörgæslu.

Tafla III. Afdrif sjúklinga við útskrift af sjúkrahúsi.

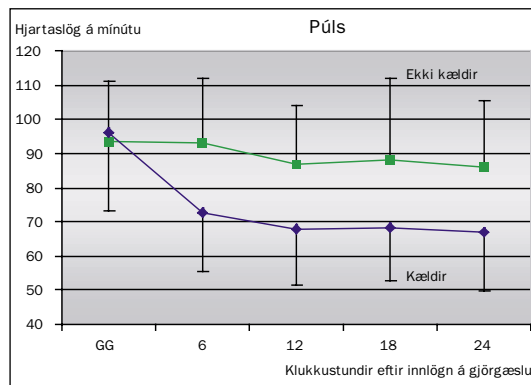
Útkoma	Kældir (N=20)	Ekki kældir (N=32)
Eðlilegir eða mjög litil vanhæfni (geta hugsað um sig sjálfir, útskrift beint heim)	5 (25%)	5 (15,6%)
Hóflæg vanhæfni (útskrifast á endurhæfingardeild)	3 (15%)	4 (12,5%)
Mikil vanhæfni, gjörsamlega háður öðrum eða meðvitundarlaus (útskrifast á langlegudeild)	0	1 (3,1%)
Dánir	12 (60%)	22 (68,8%)
Munurinn milli hópanna hvað góða útkomu varðar (eðlilegur eða með hóflega vanhæfni) var 12% (kældir með 40% en ekki kældir með 28%).		

arlausum sjúklingum eftir hjartastopp sýndi að 40% kældra sjúklinga farnaðist vel en 28% sjúklinganna sem ekki voru kældir farnaðist vel. Einnig sýndi rannsóknin fram á að kælingaraðferðin (ytri kæling með köldum blæstri og ísbökstrum) er hægvirg og einungis náðist að kæla 60% sjúklinganna niður í 34° C sem þó var markmiðið.

Rannsakendur (13, 14) eru sammála um gildi þess að kæla hratt og fljótt. Markmið okkar var að

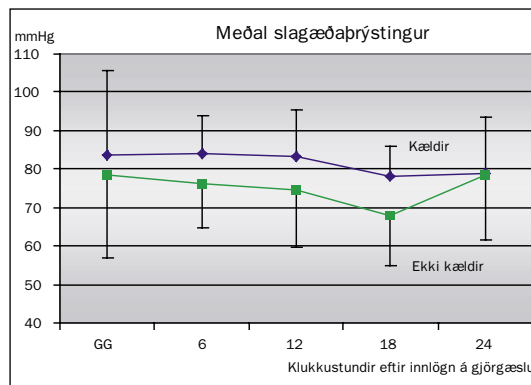
Mynd 2. Púls mældur hjá báðum hópum. Nedri línan sýnir hjartsláttartíðni kælda hópsins en sú efri hjartsláttartíðni hópsins sem ekki var kældur.

GG = koma á gjörgæslu.



Mynd 3. Meðal slagæðabryggingur mældur hjá báðum hópum. Nedri línan sýnir meðal slagæðabrygging hjá hópnunum sem ekki var kældur en efri línan er fyrir þá sem voru kældir.

GG = koma á gjörgæslu.



ná sjúklingunum niður undir 34° C og helst sem næst 32° C. Einungis 60% sjúklinganna náðu því marki að komast undir 34° C einhvern tíma á þessum 24 klukkustundum og sé meðaltalið skoðað þá fór það ekki undir 34° C neins staðar á þessum sólarhring eins og sést á mynd 1. Það tók sjö klukkustundir frá upphafi kælingar þar til markhitastigi var náð. Kælingarhraðinn var því 0,1° C á klukkustund. Þetta er mun hægari kæling en aðrar rannsóknir (13-16) hafa sýnt með sömu kælitækni. Að okkar mati endurspeglar þetta hversu margir óvissupættir fylgja ytri kælingu, til dæmis hversu mikið af ís er notað, líkamsbygging sjúklings og hversu vel tekst að kæla loftið í kringum sjúklinginn.

Hópurinn sem ekki var kældur var kominn með hita, 37,5° C að meðaltali eftir 12 klukkustundir og hækkaði upp í 38° C á næstu 12 klukkustundum (mynd 1). Rannsóknir hafa sýnt að líkamshiti yfir 37° C eftir heilaskaða af völdum súrefnisþurrðar er skaðlegur (8, 17-21). Það að koma í veg fyrir þessa hita-hækkun gæti því eitt og sér dregið úr einkennum frá heila vegna súrefnisþurrðar eftir hjartastopp.

Samanburður þessarar rannsóknar við stóru rannsóknirnar tvær, evrópsku og áströlsku rannsóknirnar, er mjög hæginn (13, 14). Báðar þessar rannsóknir tóku aðeins til sjúklinga þar sem líklegt var að um tauga- og heilaskaða væri að ræða, til dæmis voru aðeins teknir 275 sjúklingar í evrópsku rannsóknina af þeim 3551 sjúklingum sem fóru í hjartastopp meðan á rannsókninni stóð. Á hinn bóginn voru næstum allir sjúklingar sem lifðu af hjartastopp teknir með í þessa rannsókn.

Tilgangur rannsóknarinnar var að skoða afdrif tveggja hópa sjúklinga sem voru endurlífgaðir úr hjartastoppi þar sem annar hópurinn var kældur en hinn ekki. Þetta var einungis hægt með sögulegum samanburði þar sem áður hafði verið sýnt fram á gagnsemi þess að kæla sjúklinga eftir hjartastopp. Við sögulegan samanburð eru ýmis vandamál. Má þar helst nefna: 1. Önnur meðferð breytist á tímabilinu sem getur leitt til betri útkomu fyrir sjúklinginn. 2. Ekki er hægt að tryggja að hóparnir séu sambærilegir. 3. Hætta er á að mikilvægar upplýsingar vanti. Við reyndum að komast hjá þessu bæði með því að velja viðmiðunarhópin einungis frá sama stað og kælingin er nú framkvæmd á, gjörgæslunni á Landspítala við Hringbraut, auk þess sem við fórum ekki lengra aftur en til ársbyrjunar 2000.

Mat á einkennum frá heila hjá sjúklingum var einungis byggt á því hvert sjúklingar útskrifuðust eða hvort þeir létust. Æskilegast hefði verið að hver sjúklingur hefði gengist undir skoðun hjá taugasjúkdómalækni við útskrift. Þetta var nánast óframkvæmanlegt þar sem um afturvirka rannsókn var að ræða.

Þessi rannsókn bendir til að kæling bæti árangur í meðferð meðvitundarlausra sjúklinga eftir hjartastopp með kælingu, án tillits til mjög þröngra inntökuskilyrða eins og fyrri rannsóknir höfðu sýnt.

Það er því ályktun okkar að kæling geti hugsanlega dregið úr einkennum frá heila eftir hjartastopp hjá meðvitundarlausum sjúklingum án tillits til af hvaða toga hjartsláttaróreglan er.

Þakkir

Þökkum Erni Ólafssyni náttúrufræðingi fyrir aðstoðina. Hjalti Már Björnsson læknir og umsjónarmaður neyðarþáttarinnar fær þakkir fyrir aðstoð. Kolbrún Þórhallsdóttir skrifstofustjóri gjörgæslunnar fær þakkir fyrir góða aðstoð. Hjúkrunarfræðingum og læknum gjörgæsludeildar Landspítala er sérstaklega þakkað fyrir ómetanlega aðstoð við gerð þessarar rannsóknar.

Heimildir

- Benson DW, Williams GR Jr, Spencer FC, JYA. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 1958; 38: 423-8.
- Williams G R Jr, Spencer F C. The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. *Ann Surg* 1959; 148: 462-8.
- Safar P, Xiao F, Radovsky A, Tanigawa K, Ebmeyer U, Bircher N, et al. Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion. *Stroke* 1996; 27: 105-13.
- Yager JY, Asselin J. Effect of mild hypothermia on cerebral energy metabolism during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *Stroke* 1996; 27: 919-25.
- De Bow SB, Colbourne F. Delayed transient ischemic attacks kill some CA1 neurons previously salvaged with postischemic hypothermia: neuroprotection undone. *Brain Res* 2003; 959: 50-7.
- Chou YT, Lin MT, Lee CC, Wang JJ. Hypothermia attenuates cerebral dopamine overloading and gliosis in rats with heat-stroke. *Neuroscience Letters* 2003; 336: 5-8.
- Tomimatsu T, Fukuda H, Endoh M, Mu J, Kanagawa T, Hosono T, et al. Long-term neuroprotective effects of hypothermia on neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats, assessed by auditory brainstem response. *Pediatr Res* 2003; 53: 57-61.

8. Takeda Y, Namba K, Higuchi T, Hagioka S, Takata K, Hirakawa M, et al. Quantitative evaluation of the neuroprotective effects of hypothermia ranging from 34 degrees C to 31 degrees C on brain ischemia in gerbils and determination of the mechanism of neuroprotection. *Crit Care Med* 2003; 31: 255-60.
9. Behringer W, Safar P, Wu X, Nozari A, Abdullah A, Stezoski S W, et al. Venovenous extracorporeal blood shunt cooling to induce mild hypothermia in dog experiments and review of cooling methods. *Resuscitation* 2002; 54: 89-98.
10. Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A, Oku K, Tisherman S, et al. Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 57-70.
11. Weinrauch V, Safar P, Tisherman S, Kuboyama K, Radovsky A. Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Stroke* 1992; 23: 1454-62.
12. Mori K, Itoh Y, Saito J, Takeyama Y, Kurata Y, Kaneko M, et al. Post-resuscitative hypothermic bypass reduces ischemic brain injury in swine. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 937-45.
13. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild Therapeutic Hypothermia To Improve The Neurologic Outcome After Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549-56.
14. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346: 557-63.
15. Felberg RA, Kreiger DW, Chuang R, Persse DE, Burgin WS, Hickenbottom SL, et al. Hypothermia after cardiac arrest; feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation* 2001; 104: 1799.
16. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schörkhuber W, Mullver M, et al. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. *Stroke* 2000; 31: 86.
17. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2007.
18. Nakashima K, Todd M M. Effects of hypothermia on the rate of excitatory amino acid release after ischemic depolarization. *Stroke* 1996; 27: 913-8.
19. Nakashima K, Todd M M, Warner D S. The relation between cerebral metabolic rate and ischemic depolarization. A comparison of the effects of hypothermia, pentobarbital, and isoflurane. *Anesthesiology* 1995; 82: 1199-208.
20. Morimoto T, Dietrich W D, Zhao W. Hyperthermia enhances spectrin breakdown in transient focal cerebral ischemia. *Brain Res* 1997; 746: 43-51.
21. Hickey RW, Kochanek PM, Ferimer H, Alexander HL, Garman RH, Graham SH. Induced hyperthermia exacerbates neurologic neuronal histologic damage after asphyxial cardiac arrest in rats. *Crit Care Med* 2003; 31: 531-5.